

РАЗРАБОТКА И АТТЕСТАЦИЯ МЕТОДИКИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПРИМЕСЕЙ В БРОМКАМФОРЕ МЕТОДОМ ГЖХ

Э.М. Марек, Т.А. Смирнова, А.Ю. Петров

Уральский научно-исследовательский институт технологии медицинских препаратов
(УНИИ ТМП)

620026, г. Екатеринбург, ул. Народной Воли, д. 52

Разработана и метрологически аттестована методика определения примесей в бромкамфоре хроматографированием раствора образца в присутствии внутреннего стандарта - дифенила. Методика позволяет определять до 0.005% примеси с погрешностью 7-11% отн..

Марек Эрнст Моисеевич - заведующий Сектором анализа и физико-химических исследований (САФХИ) Уральского научно-исследовательского института технологии медицинских препаратов, кандидат химических наук. Область научных интересов: анализ органических соединений, аналитический контроль технологических процессов хим.-фарм. производств; ГЖХ, ВЭЖХ, спектрофотометрия; вопросы стандартизации методик количественного хим. анализа.

Смирнова Татьяна Александровна - практикантка в Секторе анализа и физико-химических исследований, учащаяся магистратуры кафедры анализа Уральского Государственного университета. Область научных интересов: анализ органических соединений, ГЖХ.

Петров Александр Юрьевич - директор Уральского научно-исследовательского института технологии медицинских препаратов, кандидат химических наук. Область научных интересов: технология производства химико-фармацевтических препаратов, лекарственных форм на их основе; контроль качества химико-фармацевтических препаратов, вопросы их стандартизации.

Вопрос о методике определения примесей в бромкамфоре (БКМФ) встал в связи с разработкой стандартного образца БКМФ с содержанием основного вещества не менее 99.9%.

Основной примесью в БКМФ является не вступившая в реакцию бромирования камфора (КМФ); иногда, в количествах, по крайней мере, на порядок меньших КМФ, встречаются изо-фенхон, изо-камфанон, камфан и другие терпеновые производные.

Обычные методы определения КМФ [1-6] практически не пригодны для определения ее примеси в БКМФ из-за невысокой избирательности: большинство из этих методов основаны на реакциях кетогруппы с гидроксиламином, 2,4-динитрофенилгидразоном и т.п. Метод [2] основан на окислении КМФ перйодатом в условиях, при

которых высока вероятность окисления большинства органических соединений, имеющих в смеси.

Весьма перспективным методом для определения камфоры в самых различных смесях является газо-жидкостная хроматография (ГЖХ) [7-10]. КМФ и сопутствующие ей примеси хорошо хроматографируются на большинстве известных неподвижных жидких фаз (НЖФ) [10]; БКМФ по нашим данным лучше хроматографируется на неполярных НЖФ, при этом достигается хорошее разделение БКМФ, КМФ и других вероятных примесей. Однако, прямое хроматографирование растворов БКМФ с расчетом методом внутренней нормировки не дает возможности определять менее 0.1% примесей с удовлетворительной воспроизводимостью.

Разработанная нами методика позволяет определять в БКМФ примеси (чаще всего КМФ) с концентрацией последних 0.005-0.1%.

Хроматографирование проводили на неполярной НЖФ SE-30; количественную обработку хроматограмм проводили методом внутреннего стандарта (ВНС), в качестве которого использовали дифенил. Нафталин, который чаще всего применяют как ВНС для определения КМФ, в нашем случае не мог быть использован, так как его пик на хроматограмме часто накладывается на пик одной из неидентифицированных примесей (рис.1).

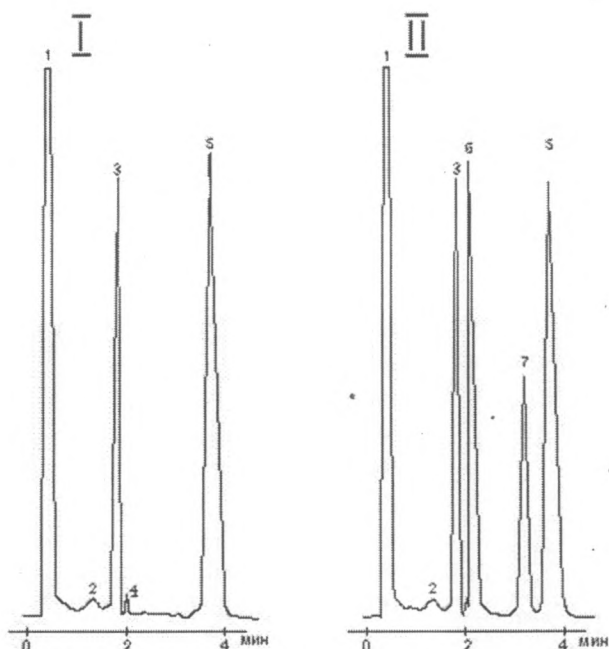


Рис.1. Хроматограммы раствора смеси камфоры и бромкамфоры (I) и этого же раствора с добавкой нафталина и дифенила (II).

1 - растворитель, 2, 4 - неидентифицированные примеси, 3 - камфора, 5 - бромкамфора, 6 - нафталин, 7 - дифенил

Градуировку проводили только для КМФ, поскольку градуировочные коэффициенты других примесей практически не отличаются от градуировочного коэффициента КМФ [10].

Характерная хроматограмма, полученная при анализе образца БКМФ приведена на рис.2.

Для аттестации методики анализировали пять образцов БКМФ, за результат анализа принимали среднее арифметическое из шести измерений; статистическая обработка результатов проводилась по методу [11]. Данные, характеризующие воспроизводимость методики, приведены в табл. 1.

Для проверки правильности результатов был использован метод добавок - к навеске уже проанализированного образца БКМФ с известным содержанием КМФ добавляли точную навеску КМФ (μ), г и образец вновь анализировали, после чего рассчитывали найденную добавку (Y), г,

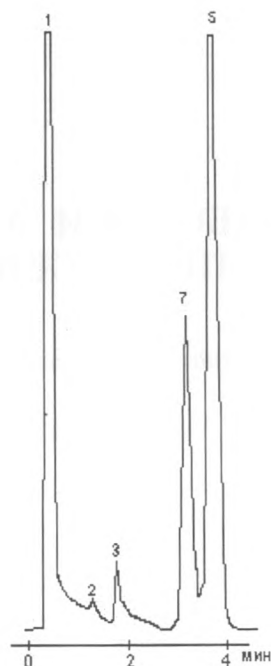


Рис.2. Характерная хроматограмма, полученная при определении примеси камфоры в бромкамфоре
1 - растворитель, 2, 4 - неидентифицированные примеси, 3 - камфора, 5 - бромкамфора, 6 - нафталин, 7 - дифенил

систематическую погрешность $\Theta = |\mu - Y|$ и, поскольку выяснилось, что $\Theta > 0$, вычисляли критерий Стьюдента по формуле:

$$t_x = \frac{\Theta \cdot \sqrt{n}}{s}$$

Из таблицы 2, где приведены результаты проверки правильности, видно, что $t_x < t(P, f)$ и, следовательно, величина Θ статистически незначима, результаты анализов, выполненных по разработанной методике не отягощены систематической ошибкой, а погрешность методики определяется только случайной составляющей и равна $\pm 11\%$ отн..

Экспериментальная часть

При выполнении работы использовались БКМФ по ГФ Х, ст. 110, дважды перекристаллизованная из спирта и высушенная в вакууме, с температурой затвердевания 49-50°; КМФ по ФС 42-2315-93, содержащая по данным ГЖХ менее 0.1% примесей; нафталин с т. пл. 80-81° (80.3° [12]); дифенил с т. пл. 70-71° (71° [13]) и ацетон ОСЧ.

Условия хроматографирования.

Хроматографирование проводилось на хроматографе ЛХМ-80 с детектором по теплопроводности (ДТП) в колонке из нержавеющей стали длиной 3 м, диаметром 3 мм; сорбент - 5% SE-30 на Хроматоне N AW DMCS. Температура

Таблица 1

Определение случайной составляющей погрешности методики определения примесей в бромкамфоре*

$n=6$, $P=0.95$ $t(P, f)=2.571$

Образец	X_{CP} , %	S_i	S_x	ΔX_{CP}	$A = \frac{\Delta X_{CP}}{X_{CP}}$
1	0.00503	0.00055	0.00022	0.00057	0.1134
2	0.01220	0.00092	0.00037	0.00096	0.0786
3	0.00792	0.00062	0.00025	0.00066	0.0833
4	0.01925	0.00162	0.00066	0.00170	0.0883
5	0.01755	0.00159	0.00063	0.00167	0.0951

$S = 0.001156$

$\Delta = 0.00123$ % обс.

* S и Δ - средневзвешенные значения среднеквадратичной ошибки и погрешности, соответственно, рассчитанные по результатам анализа пяти серий БКМФ

Таблица 2

Проверка правильности результатов

$n=6$, $P=0.95$ $t(P, f)=2.571$

Добавка камфоры		Метрологические характеристики			
Задано, μ г	Найдено, γ г	Y_{CP}	S	Θ	t_x
0.00030	0.00033	0.000273	0.000029	0.000027	2.289
	0.00027				
	0.00025				
	0.00027				
	0.00026				

термостата колонок 170° , детектора 220° , испарителя 280° , скорость газа-носителя (He) - 40 мл/мин, ток детектора - 180 мА.

Приготовление раствора внутреннего стандарта.

Навеску дифенила 0.02-0.03 г, взвешенную с погрешностью не более 0.0002 г, растворяют в ацетоне в мерной колбе емкостью 25 мл и доводят до метки ацетоном.

Определение градуировочного коэффициента.

Навески 0.01-0.02 г дифенила и камфоры, взвешенные с погрешностью не более 0.0002 г, растворяют в 10 мл ацетона. Готовят шесть таких растворов, хроматографируют их в вышеописанных условиях и рассчитывают величину K_i по формуле:

$$K_i = \frac{S_{CT} \cdot G_K}{S_K \cdot G_{CT}}$$

где S_{CT} и S_K - площади пиков стандарта (дифенила) и камфоры, соответственно, мм²;

G_{CT} и G_K - масса стандарта (дифенила) и камфоры в растворе, соответственно, г;

За градуировочный коэффициент K принимают среднее арифметическое из шести измерений.

Выполнение анализа.

0.7-1.0 г бромкамфоры, взвешенные с погрешностью не более 0.0002 г, растворяют в 1.0 мл раствора внутреннего стандарта. 1 мкл полученного раствора хроматографируют в вышеописанных условиях.

Массовую долю ($X\%$) камфоры (или i -той примеси) рассчитывают по формуле:

$$X = K \cdot \frac{S_{CT} \cdot G_X}{S_X \cdot G_{CT}} \cdot 100$$

где K - градуировочный коэффициент камфоры (примеси) по дифенилу;

S_{CT} , S_X - площади пиков стандарта (дифенила) и камфоры (i -той примеси), соответственно, мм²;

G_{CT} - масса стандарта (дифенила) в анализируемом растворе, г;

G_X - навеска бромкамфоры, г.

ЛИТЕРАТУРА

1. К.Бауер, Анализ органических соединений. М., 1953, С.209
2. К.В.Емельяненко.//Фармацевтич. ж., 1974, №4, С.54-55
3. W.M.Bryant, D.Smith.//J.Amer.Chem.Soc., 1935, v. 57, P.57
4. Н.Трабент, R.Gissner.// Pharmazie, 1956, Bd. 11, P.761
5. Э.М.Марек.//Хим.-фарм. ж., 1978, №11, С.132
6. С.П.Мискиджян, Л.П. Кравченко.//Полярография лекарственных препаратов. Киев. «Вища школа», 1976, С.109
7. В.Д.Чмил.//Фармация, 1971, №2, С.33
8. Л.В. Косюкова.//Гидрол. и лесохим. пром., 1989, №4, С.11
9. Зенько.//Весті АН БССР, СХ, 1980, №6, С.8
10. Г.А. Рудаков. Химия и технология камфоры, Гослесбумиздат. 1961. С.174
11. Гос. фармакопея СССР, 11 изд., вып. 1, С.199
12. Краткая хим. энциклопедия, т. 3, изд. «Советская энциклопедия», М., 1964, С.389
13. Там же, 1961, С.1163